

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Isturisa 1 mg filmom obalené tablety
Isturisa 5 mg filmom obalené tablety
Isturisa 10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Isturisa 1 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje osilodrostat-fosfát zodpovedajúci 1 mg osilodrostatu.

Isturisa 5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje osilodrostat-fosfát zodpovedajúci 5 mg osilodrostatu.

Isturisa 10 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje osilodrostat-fosfát zodpovedajúci 10 mg osilodrostatu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Isturisa 1 mg filmom obalené tablety

Bledožlté, okrúhle, bikonvexné tablety so zrezanými hranami, bez deliacej ryhy, s označením „1“ na jednej strane. Priemer približne 6,1 mm.

Isturisa 5 mg filmom obalené tablety

Žlté, okrúhle, bikonvexné tablety so zrezanými hranami, bez deliacej ryhy, s označením „5“ na jednej strane. Priemer približne 7,1 mm.

Isturisa 10 mg filmom obalené tablety

Bledooranžovohnedé, okrúhle, bikonvexné tablety so zrezanými hranami, bez deliacej ryhy, s označením „10“ na jednej strane. Priemer približne 9,1 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Isturisa je indikovaná na liečbu endogénneho Cushingovho syndrómu u dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a viesť lekár so skúsenosťami v endokrinológii alebo internej medicíne, ktorý má prístup k vhodnému vybaveniu na sledovanie biochemických odpovedí, keďže dávka sa musí upravovať podľa terapeutických potrieb pacienta na základe normalizácie koncentrácií kortizolu.

Dávkovanie

Odporúčaná začiatková dávka je 2 mg osilodrostatu dvakrát denne. U pacientov ázijského pôvodu sa odporúča znížená začiatková dávka 1 mg dvakrát denne (pozri časť 5.2).

Dávku možno postupne titrovať (spočiatku zvyšovaním dávky o 1 alebo 2 mg) na základe individuálnej odpovede a znášanlivosti, s cieľom dosiahnuť normálne koncentrácie kortizolu. Odporúča sa kontrolovať koncentrácie kortizolu (t.j. voľný kortizol v moči za 24 hodín, kortizol v sére/plazme) raz za 1-2 týždne, až do ustálenia dostatočnej klinickej odpovede. Potom, ak je to klinicky indikované a nie je dôvod pre ďalšie kontroly, možno zvážiť menej časté kontroly (pozri časti 4.4 a 4.5). K zvýšeniu dávky nemá dôjsť častejšie ako raz za 1-2 týždne a má sa riadiť výsledkami hodnotenia kortizolu a individuálnou klinickou odpoveďou.

Dávka osilodrostatu sa má znížiť alebo sa liečba má dočasne prerušiť, ak sú koncentrácie kortizolu pod dolnou hranicou normálnych hodnôt, alebo ak koncentrácie kortizolu rýchlo klesnú k dolnej časti normálneho rozmedzia, alebo ak má pacient prejavy alebo príznaky naznačujúce hypokortizolizmus (pozri časť 4.4). Liečba Isturisou sa môže po vymiznutí príznakov obnoviť pri nižšej dávke, pokiaľ sú hladiny kortizolu nad spodnou hranicou normálu pri absencii substitúcie glukokortikoidmi. Liečba iných suspektných nežiaducich reakcií kedykoľvek počas liečby si môže tiež vyžadovať dočasné zníženie dávky alebo dočasné prerušenie liečby.

Obvyklá udržiavacia dávka v klinických štúdiách bola medzi 2 a 7 mg dvakrát denne.

Maximálna odporúčaná dávka Isturisy je 30 mg dvakrát denne.

Pri vynechaní dávky má pacient užiť predpísanú dávku v najbližšom plánovanom čase; ďalšia dávka sa nemá zdvojnásobiť.

Osobitné populácie

Starší ľudia

Nie sú dôkazy, ktoré by naznačovali, že u pacientov vo veku 65 rokov a starších sa vyžaduje úprava dávky. Údaje o použití v tejto populácii sú však obmedzené, preto sa Isturisa má používať v tejto vekovej skupine s opatrnosťou.

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávky nie je potrebná u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2). Koncentrácie voľného kortizolu v moči (*urinary free cortisol*, UFC) sa majú interpretovať s opatrnosťou u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek vzhľadom na znížené vylučovanie UFC. U týchto pacientov sa majú zvážiť alternatívne metódy monitorovania kortizolu.

Porucha funkcie pečene

Úprava dávky nie je potrebná u pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene (A podľa Childa-Pugha). U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (B podľa Childa-Pugha) je odporúčaná začiatková dávka 1 mg dvakrát denne. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (C podľa Childa-Pugha) je odporúčaná začiatková dávka 1 mg jedenkrát denne večer, so začiatkovou titráciou nahor na 1 mg dvakrát denne (pozri časť 5.2).

Údaje o použití u pacientov s poruchou funkcie pečene sú obmedzené. U pacientov s poruchou funkcie pečene môže byť počas titrovania dávky potrebná častejšia kontrola funkcie nadobličiek.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Isturisy u pacientov vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Isturisu možno užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypokortizolizmus

Inhibícia syntézy kortizolu osilodrostatom mala za následok udalosti súvisiace s hypokortizolizmom, napr. syndróm z vysadenia kortizolu (symptomatický pokles koncentrácií kortizolu, ale ešte nad dolnou hranicou normálneho rozmedzia) a insuficienciu nadobličiek (koncentrácie kortizolu pod normálnym rozmedzím).

Koncentrácie kortizolu sa majú kontrolovať v pravidelných intervaloch (pozri časť 4.2), pretože udalosti súvisiace s hypokortizolizmom sa môžu vyskytnúť kedykoľvek počas liečby a po vysadení liečby. Odporúča sa ďalšie sledovanie, najmä za podmienok zvýšenej potreby kortizolu, napr. pri fyzickom alebo psychickom strese, alebo počas zmien v súbežne podávaných liekoch, ktoré môžu ovplyvniť expozíciu osilodrostatu (pozri časť 4.5). Odporúča sa používať laboratórne metódy, ktoré nevykazujú významnú skríženú reaktivitu s prekursorom kortizolu, napr. s 11-deoxykortizolom, ktoré sa môžu zvýšiť počas liečby osilodrostatom.

Pacienti majú byť poučení o prejavoch a príznakoch spojených s hypokortizolizmom (napr. nauzea, vracanie, únava, bolesť brucha, strata chuti do jedenia a závraty).

Symptomatickí pacienti majú byť monitorovaní pre hypotenziu, hyponatriémiu, hyperkaliémiu a/alebo hypoglykémiu. Pri podozrení na hypokortizolizmus sa majú stanoviť koncentrácie kortizolu a zvážiť dočasné zníženie dávky alebo vysadenie osilodrostatu. Po vysadení osilodrostatu môže niekoľko mesiacov pretrvávajúť supresia kortizolu bez ohľadu na podanú dávku osilodrostatu, čo si môže vyžadovať ďalšie monitorovanie. Ak je to potrebné, má sa začať substitučná liečba kortikosteroidmi. Isturisu možno po vymiznutí symptómov znovu podať v nižšej dávke za predpokladu, že koncentrácie kortizolu sú bez substitúcie glukokortikoidmi nad dolnou hranicou normálneho rozmedzia.

Predĺženie QTc

V podrobnej štúdii zameranej na QT sa osilodrostat spájal s predĺžením intervalu QT závislým od dávky (priemerné maximálne odhadované zvýšenie QTcF o +5,3 ms pri najvyššej odporúčanej dávke 30 mg), čo môže vyvolať srdcové arytmie (pozri časť 5.1). V klinických štúdiách boli hlásené nežiaduce reakcie predĺženia QT a klinicky významné EKG nálezy.

Má sa vykonať vyšetrenie elektrokardiogramu (EKG) pred začiatkom liečby Isturisu, do jedného týždňa od začatia liečby a neskôr podľa klinickej potreby. Ak interval QTc prekročí 480 ms pred liečbou alebo počas nej, odporúča sa konzultácia s kardiológom. Môže byť potrebné dočasné zníženie dávky alebo prerušenie liečby.

Každá hypokaliémia, hypokalcémia alebo hypomagneziémia sa má korigovať pred podaním Isturisy a hladiny elektrolytov sa majú počas liečby pravidelne kontrolovať.

Isturisa sa má používať s opatrnosťou a pomer prínosu a rizika sa má starostlivo zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi pre predĺženie QT, napr.:

- vrodený syndróm dlhého intervalu QT,
- významné kardiovaskulárne ochorenie (vrátane kongestívneho zlyhávania srdca, nedávneho

infarktu myokardu, nestabilnej angíny, pretrvávajúcej ventrikulárnej tachykardie, pokročilej srdcovej blokády a klinicky významnej bradyarytmie), a

- súbežne podávané lieky, o ktorých je známe, že predlžujú interval QT (pozri časť 4.5).

Ak sa Isturisa používa u pacientov s týmito rizikovými faktormi, odporúča sa častejšie monitorovanie prostredníctvom EKG.

Rast kortikotropného nádoru

Ukončenie liečby osilodrostatom treba zvážiť u pacientov, u ktorých sa počas liečby rozvinie a na MRI potvrdí invazívnosť kortikotropného nádoru.

Súbežné použitie so silnými inhibítormi a induktormi enzýmov

Opatrnosť a dôkladnejšie sledovanie sa odporúča, keď sa počas liečby osilodrostatom začína alebo končí liečba súbežne podávanými liekmi, ktoré silne inhibujú alebo indukujú viaceré enzýmy (pozri časť 4.5), pretože môžu ovplyvniť expozíciu osilodrostatu a môžu mať za následok riziko nežiaducich udalostí (v dôsledku možného zvýšenia expozície) alebo zníženú účinnosť (v dôsledku možného zníženia expozície).

Ženy vo fertilnom veku

Isturisa môže spôsobiť poškodenie plodu. U žien vo fertilnom veku sa má pred začatím liečby Isturisou vylúčiť gravidita a tieto pacientky je potrebné poučiť o možnom riziku pre plod a nutnosti používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej jeden týždeň po skončení liečby (pozri časť 4.6).

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Prípadné farmakodynamické interakcie

Súbežné podávanie osilodrostatu s inými liekmi, o ktorých je známe, že ovplyvňujú interval QT, môže mať za následok predĺženie QT u pacientov so známymi poruchami srdcového rytmu (pozri časti 4.4 a 5.1). Pri prechode z iných liekov, o ktorých je známe, že ovplyvňujú interval QT, ako je pasireotid alebo ketokonazol, sa má zvážiť obdobie pre elimináciu lieku.

Účinky iných liekov na farmakokinetiku osilodrostatu

Potenciál pre klinické liekové interakcie (*drug-drug interactions*, DDI) so súbežne podávanými liekmi, ktoré inhibujú transportéry alebo len jeden CYP alebo UGT enzým, je nízky (pozri časť 5.2).

Silné inhibitory enzýmov

Opatrnosť sa odporúča, keď sa počas liečby osilodrostatom začína alebo končí liečba súbežne podávanými liekmi, ktoré silne inhibujú viaceré enzýmy (pozri časť 4.4).

Silné induktory enzýmov

Opatrnosť sa odporúča, keď sa počas liečby osilodrostatom začína alebo končí liečba súbežne podávanými liekmi, ktoré silne indukujú viaceré enzýmy (napr. rifampín) (pozri časť 4.4).

Účinky osilodrostatu na farmakokinetiku iných liekov

Pretože osilodrostat a jeho hlavný metabolit M34.5 môžu inhibovať a/alebo indukovať viac enzýmov a transportérov, odporúča sa celková opatrnosť, keď sa osilodrostat podáva súbežne s citlivými

substrátmi enzýmov alebo transportérov s úzkym terapeutickým indexom. Dostupné údaje o interakciách sú zhrnuté ďalej (pozri tiež časť 5.2).

Klinické štúdie

V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi (n=20), v ktorej sa použila jednorazová dávka 50 mg osilodrostatu a zmes skúmaných liečiv, sa zistilo, že osilodrostat je slabý inhibítor CYP2D6 a CYP3A4/5, slabý až stredne silný inhibítor CYP2C19 a stredne silný inhibítor CYP1A2.

- CYP2D6 – pomery geometrických priemerov plôch pod krivkou (AUC) boli 1,5 pre dextrometorfán (substrát CYP2D6) keď sa podával s osilodrostatom v porovnaní so samostatným podaním
- CYP3A4 – pomery geometrických priemerov AUC boli 1,5 pre midazolam (substrát CYP3A4) keď sa podával s osilodrostatom v porovnaní so samostatným podaním
- CYP2C19 – pomery geometrických priemerov AUC boli 1,9 pre omeprazol (substrát CYP2C19) keď sa podával s osilodrostatom v porovnaní so samostatným podaním. *In vitro* bol však pozorovaný signál časovo závislej inhibície, dôsledok po opakovanom podaní nie je jasný. Osilodrostat sa má používať s opatrnosťou, keď sa podáva súbežne s citlivými substrátmi CYP2C19 s úzkym terapeutickým indexom
- CYP1A2 – pomery geometrických priemerov AUC boli 2,5 pre kofeín (substrát CYP1A2) keď sa podával s osilodrostatom alebo samostatne. *In vitro* bol však pozorovaný signál CYP1A2 indukcie, dôsledok po opakovanom podaní nie je jasný. Osilodrostat sa má používať s opatrnosťou, keď sa podáva súbežne s citlivými substrátmi CYP1A2 s úzkym terapeutickým indexom, napr. teofylínom a tizanidínom.

V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi (n=24) nemal osilodrostat (30 mg dvakrát denne počas 7 dní pred súbežným podávaním kombinovanej perorálnej antikoncepcie obsahujúcej 0,03 mg etinylestradiolu a 0,15 mg levonorgestrelu a potom ďalších 5 dní) klinicky významný účinok na AUC a maximálnu koncentráciu v sére (C_{max}) etinylestradiolu (pomer geometrických priemerov: 1,03 a 0,88 v uvedenom poradí) a AUC levonorgestrelu (pomer geometrického priemeru: 1,02). C_{max} levonorgestrelu mierne klesla mimo prijateľného rozsahu bioekvivalencie (pomer geometrických priemerov: 0,86; 90% interval spoľahlivosti: 0,737-1,00). Účinky dlhšieho obdobia indukcie a interakcia s inými hormonálnymi kontraceptívami sa neskúmali (pozri tiež časti 4.4 a 4.6).

Údaje in vitro

Údaje *in vitro* pre osilodrostat a jeho hlavný metabolit M34.5 naznačujú inhibičný aj indukčný potenciál pre CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4/5, potenciál pre časovo závislú inhibíciu CYP2C19 a inhibičný potenciál pre CYP2E1 a UGT1A1. Nedá sa vylúčiť, že osilodrostat môže ovplyvniť expozíciu citlivých substrátov pre tieto enzýmy.

Údaje *in vitro* pre osilodrostat a jeho hlavný metabolit M34.5 naznačujú inhibičný potenciál pre OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 a MATE1. Nedá sa vylúčiť, že osilodrostat môže ovplyvniť expozíciu citlivých substrátov pre tieto transportéry.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Podľa predklinických údajov osilodrostat môže spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podáva gravidnej žene. U žien vo fertilnom veku sa pred začatím liečby odporúča vykonať test na graviditu. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej jeden týždeň po liečbe. Ak sa používajú iné hormonálne kontraceptíva ako perorálna kombinácia etinylestradiolu a levonorgestrelu, odporúča sa použiť ďalšiu bariérovú metódu antikoncepcie (pozri časť 4.5). Isturisa sa nemá užívať u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití osilodrostatu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Isturisa sa nemá užívať počas

gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa osilodrostat/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Dojčenie má byť počas liečby Isturisou a najmenej jeden týždeň po liečbe ukončené.

Fertilita

Nie sú informácie o účinku osilodrostatu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách ukázali účinky na menštruačný cyklus a zníženie fertility u samíc potkana (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Isturisa má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné upozorniť na možné závraty a únavu (pozri časť 4.8) a odporučiť im, aby neviedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak sa tieto symptómy vyskytnú.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie profilu bezpečnosti

Celkovo bolo v pivotných štúdiách fázy III liečených osilodrostatom 210 pacientov s Cushingovou chorobou.

Najčastejšie nežiaduce reakcie (výskyt $\geq 10\%$) hlásené v pivotných štúdiách fázy III (C2301 a C2302) s Isturisou boli insuficiencia nadobličiek (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní), únava, edém, vracanie, nauzea, znížená chuť do jedla, bolesť hlavy, závraty, hypotenzia, artralgia, myalgia, tachykardia a zvýšenie hladiny testosterónu v krvi.

Profil bezpečnosti Isturisy bol vo všeobecnosti konzistentný naprieč všetkými typmi Cushingovho syndrómu, ktoré boli skúmané v klinických skúšaníach.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie (tabuľka 1) sú usporiadané podľa tried orgánových systémov MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé. V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti. Okrem toho sa zodpovedajúca kategória frekvencií každej nežiaducej reakcie zakladá na nasledujúcej konvencii: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Kategória frekvencie	Preferovaný názov*
Poruchy endokrinného systému	Veľmi časté	Insuficiencia nadobličiek
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Hypokaliémia, znížená chuť do jedenia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Závraty, bolesť hlavy
	Časté	Synkopa
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté	Tachykardia
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Vracanie, nauzea, hnačka, bolesť brucha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Vyrážka, hirsutizmus**, akné**
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Myalgia, artralgia

Trieda orgánových systémov	Kategória frekvencie	Preferovaný názov*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava, edém
	Časté	Celková nevoľnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Zvýšenie hladiny testosterónu v krvi**, zvýšenie hladiny kortikotropínu v krvi
	Časté	Predĺženie QT na elektrokardiograme, zvýšenie aminotransferáz
* Niektoré názvy označujú skupinový názov dvoch alebo viacerých názvov preferovaných MedDRA, ktoré sa považovali za klinicky podobné. Označenie „insuficiencia nadobličiek“ zahŕňa označenia „deficit glukokortikoidov“, „akútna insuficiencia kôry nadobličiek“, „syndróm z vysadenia steroidov“, „zníženie voľného kortizolu v moči“, „zníženie kortizolu“. ** Pozorované u pacientov ženského pohlavia.		

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Inhibícia CYP11B1 osilodrostatom sa spája s akumuláciou prekursorov steroidov nadobličiek a zvýšením testosterónu. V klinickej štúdii s osilodrostatom sa priemerné koncentrácie testosterónu u pacientok zvýšili z východiskových vysokých normálnych hodnôt na hodnoty nad hornou hranicou normálneho rozmedzia. Zvýšenie sa zvrátilo, keď sa liečba prerušila. Zvýšenie hladiny testosterónu sa v podskupine pacientov spájalo s ľahkými až stredne závažnými prípadmi hirsutizmu alebo akné.

Hodnoty adrenokortikotropného hormónu (ACTH) nad 10-násobkom hornej hranice normálu boli pozorované u niektorých pacientov s Cushingovou chorobou liečených osilodrostatom v klinických štúdiách (pozri časť 5.1) a môžu byť spojené s hodnotami kortizolu pod dolnou hranicou normálu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie môže spôsobiť závažný hypokortizolizmus. Prejavy a príznaky naznačujúce hypokortizolizmus môžu zahŕňať nauzeu, vracanie, únavu, nízky tlak krvi, bolesť brucha, stratu chuti do jedenia, závraty a synkopu.

V prípade podozrenia na predávkovanie sa má Isturisa vysadiť, majú sa skontrolovať koncentrácie kortizolu a ak je to potrebné, má sa začať suplementácia kortikosteroidov. Môže byť potrebné dôsledné sledovanie vrátane monitorovania intervalu QT, krvného tlaku, glukózy, rovnováhy tekutín a elektrolytov, až kým sa stav pacienta stabilizuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antikortikosteroidy, ATC kód: H02CA02

Mechanizmus účinku

Osilodrostat je inhibítor syntézy kortizolu. Účinne inhibuje 11 β -hydroxylázu (CYP11B1), enzým zodpovedný za posledný krok biosyntézy kortizolu v nadobličkovej žľaze.

Inhibícia CYP11B1 sa spája s akumuláciou prekursorov, napr. 11-deoxykortizolu, a zrýchlením biosyntézy v nadobličkách, vrátane androgénov. Pri Cushingovej chorobe pokles koncentrácie

kortizolu v plazme stimuluje aj sekréciu ACTH mechanizmom spätnej väzby, čo zrýchľuje biosyntézu steroidov (pozri časť 4.8).

Farmakodynamické účinky

V podrobnej štúdii QT (n=86 zdravých dobrovoľníkov a dobrovoľníčok) s osilodrostatom boli maximálne rozdiely trvania intervalu QTcF oproti placebo 1,73 ms (90 % IS: 0,15; 3,31) pri dávke 10 mg a 25,38 ms (90 % IS: 23,53; 27,22) pri supratherapeutickej dávke 150 mg. Na základe interpolácie týchto výsledkov sa odhaduje, že priemerné maximálne predĺženie pri najvyššej odporúčanej dávke 30 mg je +5,3 ms.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť osilodrostatu u dospelých pacientov s endogénnym Cushingovým syndrómom sa vyhodnotili v dvoch multicentrických štúdiách fázy III (štúdie C2301 a C2302).

Štúdia C2301 je štúdia s randomizovaným vysadením liečby a štúdia C2302 je dvojito zaslepená, randomizovaná štúdia porovnávajúca osilodrostat s placebom.

Štúdia C2301

Štúdia C2301 pozostávala z 26-týždňového obdobia otvorenej liečby osilodrostatom v jednej skupine, po ktorom nasledovalo 8-týždňové dvojito zaslepené obdobie randomizovaného vysadenia liečby, keď boli pacienti randomizovaní v pomere 1:1 buď na podávanie osilodrostatu, alebo placebo, a následného 14-týždňového obdobia otvorenej liečby osilodrostatom. Pacienti, u ktorých sa udržal klinický prínos osilodrostatu, mohli pokračovať v období dlhodobého predĺženia, kým posledný pacient nedosiahol 72. týždeň, aby sa získali ďalšie údaje o účinnosti a bezpečnosti.

Kritériá pre zaradenie do štúdie zahŕňali Cushingovu chorobu (s potvrdením hypofýzy ako zdroja nadbytku adrenokortikotropného hormónu) a priemernú hodnotu voľného kortizolu v moči (*mean urinary free cortisol*, mUFC, odvodenú z troch 24-hodinových odberov moču) väčšiu ako 1,5-násobok hornej hranice normálu (*upper limit of normal*, ULN) pri skríningu.

Celkovo bolo do štúdie zaradených 137 dospelých pacientov. Priemerný vek pacientov bol 41,2 roka a väčšinu tvorili pacientky (77 %). Sedem pacientov bolo vo veku 65 rokov alebo starších. Predchádzajúca liečba zahŕňala operáciu hypofýzy u 88 % pacientov a predchádzajúcu medikamentóznou liečbu u 75 % pacientov. Priemer a medián východiskových koncentrácií mUFC boli 1006,0 nmol/24 h (7 x ULN) a 476,4 nmol/24 h (3 x ULN), v uvedenom poradí (ULN: 138 nmol/24 h). K sprievodným ochoreniam pri zaradení do štúdie patrili hypertenzia (67,9 % pacientov), obezita (29,9 %), diabetes mellitus (21,9 %) a osteoporóza (27,7 %).

Pacienti dostali začiatočnú dávku 2 mg osilodrostatu dvakrát denne a dávka sa mohla titrovať nahor na základe individuálnej odpovede a znášanlivosti počas začiatočného 12-týždňového obdobia. Pacienti bez ďalšieho zvyšovania dávky počas nasledujúcich 12 týždňov a s mUFC ≤ ULN v 24. týždni boli randomizovaní v 26. týždni v pomere 1:1 na podávanie buď osilodrostatu, alebo zodpovedajúceho placebo počas 8 týždňov (obdobie dvojito zaslepeného randomizovaného vysadenia liečby), po ktorých nasledovalo otvorené podávanie osilodrostatu počas zvyšku štúdie. V 26. týždni bolo 71 pacientov randomizovaných v pomere 1:1 na ďalšie podávanie osilodrostatu (n=36), alebo prechod na placebo (n=35). Pacienti, ktorí v 24. týždni nespĺňali kritériá pre randomizáciu (n=47), pokračovali v otvorenej liečbe osilodrostatom. Devätnásť pacientov ukončilo liečbu pred 26. týždňom, 113 pacientov dokončilo 48. týždeň a 106 pacientov vstúpilo do fázy predĺženia. Ďalších 8 pacientov ukončilo liečbu medzi 48. týždňom a 72. týždňom.

Primárnym cieľom bolo porovnať podiel pacientov s kompletnou odpoveďou na liečbu v 34. týždni (koniec 8-týždňového obdobia randomizovaného vysadenia liečby) medzi pacientmi randomizovanými na pokračujúcu aktívnu liečbu a na placebo. Pre primárny cieľový ukazovateľ bola kompletná odpoveď definovaná ako hodnota mUFC ≤ ULN v 34. týždni. Pacienti, ktorých dávka sa zvyšovala počas obdobia randomizovaného vysadenia liečby alebo ktorí prerušili randomizovanú

liečbu, sa považovali za pacientov bez odpovede. Kľúčovým sekundárnym cieľovým ukazovateľom bolo vyhodnotiť podiel kompletných odpovedí v 24. týždni. Pacienti, ktorých dávka sa zvyšovala medzi 12. a 24. týždňom a pacienti bez platného stanovenia mUFC v 24. týždni sa pre kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ ráтали ako pacienti bez odpovede.

Výsledky

Štúdia C2301 splnila svoj primárny a kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ (tabuľka 2).

Medián koncentrácií mUFC sa znížil na 62,5 nmol/24 h (zmena oproti východiskovej hodnote -84,1 %, n=125) v 12. týždni, na 75,5 nmol/24 h (-82,3 %, n=125) v 24. týždni a na 63,3 nmol/24 h (-87,9 %, n=108) v 48. týždni a na 64 nmol/24 h (-86,6 %, n=96) v 72. týždni.

Medián času do prvej normálnej hodnoty mUFC s eskaláciou dávky použitej v štúdiu bol 41 dní.

Tabuľka 2 Kľúčové výsledky: štúdia fázy III s pacientmi s Cushingovou chorobou (štúdia C2301)

	Osilodrostat n=36	Placebo n=34	
Primárny cieľový ukazovateľ: Podiel pacientov s odpoveďou na liečbu na konci obdobia randomizovaného vysadenia liečby (34. týždeň) n (%) (95 % IS)	31 (86,1) (70,5; 95,3)	10 (29,4) (15,1; 47,5)	
Rozdiel podielov s odpoveďou na liečbu (pomer pravdepodobnosti): osilodrostat oproti placebo	13,7 (3,7; 53,4) 2-stranná hodnota p <0,001		
Sekundárne cieľové ukazovatele			Všetci pacienti N=137
Kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ: Podiel pacientov s mUFC ≤ ULN po 24. týždni a bez zvýšenia dávky po 12. týždni (95 % IS)			72 (52,6 %) (43,9; 61,1)
Podiel kompletných odpovedí mUFC (mUFC ≤ ULN) v 48. týždni (95 % IS)			91 (66,4 %) (57,9; 74,3)
Podiel kompletných odpovedí mUFC (mUFC ≤ ULN) v 72. týždni (95 % IS)			86 (62,8 %) (54,1; 70,9)
mUFC: priemerná hodnota voľného kortizolu v moči; ULN: horná hranica normálu; IS: interval spoľahlivosti; odpoveď: mUFC ≤ ULN.			

Zlepšenie sa pozorovalo pri kardiovaskulárnych a metabolických parametroch (tabuľka 3) a 85,6 % pacientov, ktorých hodnotenie je k dispozícii, vykazovalo zlepšenie aspoň jedného fyzického znaku Cushingovej choroby v 48. týždni. Pri dlhšom sledovaní sa zachovali zlepšenia kardiovaskulárnych a metabolických parametrov a fyzických znakov Cushingovej choroby.

Tabuľka 3 Kardiovaskulárne a metabolické parametre

	Východisková hodnota	24. týždeň	48. týždeň
Systolický tlak krvi (mmHg)	132,2	124,9 (-4,1 %)	121,7 (-6,8 %)
Diastolický tlak krvi (mmHg)	85,3	81,0 (-3,8 %)	78,9 (-6,6 %)
Telesná hmotnosť (kg)	80,8	77,3 (-3,0 %)	75,5 (-4,6 %)
Obvod pásu (cm)	103,4	99,1 (-2,6 %)	97,4 (-4,2 %)
HbA1c (%)	6,0	5,6 (-4,6 %)	5,6 (-5,4 %)

Liečba osilodrostatom mala za následok aj zlepšenie hodnotení hlásených pacientmi. Zlepšenia oproti východiskovým hodnotám nad stanoveným minimálnym významným rozdielom (*minimal important difference*, MID) sa pozorovali pri kvalite života pri Cushingovej chorobe (celkové skóre, podstupnica Physical Problems a podstupnica Psychosocial Issues), skóre EQ-5D Utility index a BDI-II (depresia). Priemerné celkové skóre kvality života pri Cushingovej chorobe sa zlepšilo z východiskovej hodnoty 42,2 na 58,2 (+14,0; zmena oproti východiskovej hodnote +52,3 %) v 48. týždni. Zlepšenia pozorované počas hlavnej fázy sa zachovali aj vo fáze predĺženia.

Štúdia C2302

V štúdiu C2302 sa použil dvojito zaslepený, placebom kontrolovaný dizajn u 74 dospelých pacientov (z ktorých 73 bolo liečených) s Cushingovou chorobou. Štúdia pozostávala z hlavnej fázy 12 týždňov dvojito zaslepeného, placebom kontrolovaného obdobia s následným 36-týždňovým obdobím otvorenej liečby osilodrostatom. Kritériá vhodnosti zahŕňali priemernú hodnotu voľného kortizolu v moči ((mUFC), odvodenú z troch 24-hodinových odberov moču) väčšiu ako 1,3-násobok hornej hranice normálu (ULN = 138 nmol/24 h) pri skriningu a potvrdenie hypofýzy ako zdroja nadbytku ACTH.

Priemerný vek zaradených pacientov bol 41,2 roka a 84 % z nich tvorili pacientky. Celkovo 87,7 % pacientov absolvovalo pred zaradením do štúdie operáciu a 12,3 % pacientov podstúpilo pred začiatkom štúdie rádioterapiu. V lekárskej anamnéze zaradených pacientov boli hlásené tieto relevantné sprievodné ochorenia: hypertenzia (61,6 %), obezita (13,7 %), diabetes mellitus (16,4 %) a osteoporóza (26,0 %). Medián východiskovej hodnoty hladiny mUFC bol 340,3 nmol/24 h (2,5 x ULN) a priemer bol 431,7 nmol/24 h (3 x ULN).

Vo východiskovom bode boli pacienti náhodne pridelení v pomere 2:1 na podávanie 2 mg osilodrostatu dvakrát denne alebo zodpovedajúceho placeba. Dávka sa mohla postupne zvyšovať v 3-týždňových intervaloch až na 20 mg dvakrát denne. Na konci 12-týždňového dvojito zaslepeného, randomizovaného obdobia boli všetci pacienti liečení otvoreným osilodrostatom. Začiatková dávka bola 2 mg dvakrát denne. Pacienti, ktorí dostávali dennú dávku < 2 mg dvakrát denne počas 12-týždňovej dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej fázy, pokračovali so svojou poslednou dávkou z 1. obdobia bez ohľadu na liečbu.

Primárnym cieľom štúdie bolo porovnať podiel pacientov s kompletnou odpoveďou na liečbu (mUFC ≤ ULN) na konci 12-týždňového placebom kontrolovaného obdobia medzi pacientmi randomizovanými na osilodrostat a pacientmi randomizovanými na placebo. Pacienti, ktorí prerušili randomizovanú liečbu alebo prerušili štúdiu počas placebom kontrolovaného obdobia, sa považovali za pacientov bez odpovede. Kľúčovým sekundárnym cieľom bolo vyhodnotiť podiel pacientov s kompletnou odpoveďou na liečbu v oboch skupinách spolu v 36. týždni (mUFC ≤ ULN) u pacientov, ktorí dostávali osilodrostat. Zníženia dávky a dočasné prerušenia dávky z bezpečnostných dôvodov nebránili tomu, aby sa pacienti započítali ako pacienti s kompletnou odpoveďou na liečbu pre kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ.

Výsledky

V štúdiu C2302 bol splnený primárny cieľový ukazovateľ účinnosti (podiel pacientov s kompletnou odpoveďou na liečbu na konci 12-týždňového placebom kontrolovaného obdobia).

Tabuľka 4 Výsledky primárneho cieľového ukazovateľa – štúdia fázy III (C2302)

	Osilodrostat n=48	Placebo n=25	
Primárny cieľový ukazovateľ: Podiel pacientov s kompletnou odpoveďou na liečbu na konci 12- týždňového placebom kontrolovaného obdobia (95 % IS*)	37 (77,1) (62,7; 88,0)	2 (8,0) (1,0; 26,0)	

	Osilodrostat n=48	Placebo n=25	
Rozdiel podielov s odpoveďou na liečbu (pomer pravdepodobnosti): osilodrostat oproti placebo	43,4 (7,1; 343,2) 2-stranná hodnota p < 0,001		
Sekundárne cieľové ukazovatele			Všetci pacienti N=73
Kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ: Podiel pacientov s kompletnou odpoveďou na liečbu po 36-týždňovej liečbe osilodrostatom v oboch skupinách spolu (95 % IS)			59/73 (80,8 %) (69,9; 89,1)
mUFC: priemerná hodnota voľného kortizolu v moči; ULN: horná hranica normálu; IS: interval spoľahlivosti; odpoveď: mUFC ≤ ULN.			

Celkovo sa hodnota mUFC počas liečby osilodrostatom stabilne znižovala. Medián hodnoty mUFC sa znížil z 342,2 nmol/24 h (2,5 x ULN) vo východiskovom bode na 49,2 nmol/24 h (0,4 x ULN; zmena oproti východiskovému stavu -83,6 %) v 12. týždni u pacientov liečených osilodrostatom, kým u pacientov, ktorí dostávali placebo, sa medián hodnoty mUFC zvýšil z 297,6 nmol/24 h (2,2 x ULN) vo východiskovom bode na 305,5 nmol/24 h (2,2 x ULN; zmena oproti východiskovému stavu +4,5 %).

Medián času do prvej normálnej hodnoty mUFC s eskaláciou dávky použitej v štúdiu bol 35 dní u pacientov liečených osilodrostatom.

Pri liečbe osilodrostatom sa preukázalo zlepšenie klinických a metabolických kardiovaskulárnych parametrov (napr. glukóza nalačno, systolický krvný tlak (SBP), diastolický krvný tlak (DBP), telesná hmotnosť a obvod pásu) spojených s Cushingovou chorobou. Zlepšenie týchto parametrov sa pozorovalo už na konci placebom kontrolovaného obdobia (12. týždeň) a udržalo sa počas obdobia otvorenej liečby (12. až 48. týždeň).

Počas placebom kontrolovaného obdobia sa prejavil trend zlepšenia fyzických znakov Cushingovej choroby u vyššieho počtu pacientov v skupine s osilodrostatom v porovnaní so skupinou s placebom. Výnimky boli v oblastiach tvárového ruboru, strií a proximálnej svalovej atrofie.

Iné príčiny Cushingovho syndrómu

Účinnosť osilodrostatu sa hodnotila aj v štúdiu u 9 dospelých japonských pacientov s inými príčinami Cushingovho syndrómu (adenóm nadobličiek, syndróm ektopického kortikotropného hormónu a makronodulárna hyperplázia nadobličiek nezávislá od ACTH; štúdia C1201). V 12. týždni (primárny cieľový ukazovateľ) sa kompletná odpoveď ($mUFC \leq ULN$) pozorovala u 6 pacientov (66,7 %) a čiastočná odpoveď (pokles mUFC o najmenej 50 %) u jedného ďalšieho pacienta (11,1 %). Medián priemernej dávky použitej v štúdiu bol 2,6 mg/deň (rozmedzie 1,3 – 7,5 mg/deň). Priemerné trvanie liečby v tejto štúdiu bolo 24 týždňov a dlhodobá expozícia bola obmedzená.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s osilodrostatom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s hyperfunkciou kôry nadobličiek (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Osilodrostat je látka s vysokou rozpustnosťou a vysokou permeabilitou (BCS trieda 1). Rýchlo sa absorbuje ($t_{max} \sim 1$ h) a predpokladá sa, že absorpcia po perorálnom podaní je u ľudí takmer úplná. Rovnovážny stav sa dosiahne do 2. dňa.

Súčasnité podanie s jedlom neovplyvnilo absorpciu v klinicky významnej miere. V štúdií so zdravými dobrovoľníkmi (n=20) malo podanie jednorazovej dávky 30 mg osilodrostatu s jedlom s vysokým obsahom tuku za následok mierny pokles AUC o 11 % a C_{max} o 21 % a predĺženie mediánu t_{max} z 1 hodiny na 2,5 hodiny.

V klinických štúdiách sa nepozorovala klinicky významná akumulácia. Pomer akumulácie 1,3 bol stanovený pre rozmedzie dávok 2 až 30 mg.

Distribúcia

Medián zdanlivého distribučného objemu (V_z/F) osilodrostatu je približne 100 litrov. Väzba osilodrostatu a jeho hlavného metabolitu M34.5 na bielkoviny je nízka (menej ako 40 %) a nezávisí od koncentrácie. Pomer koncentrácií osilodrostatu v krvi a plazme je 0,85.

Osilodrostat nie je substrátom pre transportéry OATP1B1 alebo OATP1B3.

Biotransformácia

V štúdií ADME u ľudí sa po podaní jednorazovej dávky 50 mg [^{14}C]-osilodrostatu zdravým osobám považoval metabolizmus za najdôležitejšiu dráhu klirensu osilodrostatu, keďže ~80 % dávky sa vylúčilo ako metabolity. Tri hlavné metabolity v plazme (M34.5, M16.5 a M24.9) predstavovali 51 %, 9 % a 7 % dávky, v uvedenom poradí. Oba metabolity M34.5 a M24.9 majú dlhšie polčasy ako osilodrostat a pri dávkovaní dvakrát denne sa očakáva určitá akumulácia. Zistilo sa, že zníženie príspevku osilodrostatu k AUC rádioaktivity s časom po podaní dávky sa úzko zhoduje so zodpovedajúcim zvýšením príspevku M34.5.

V moči bolo charakterizovaných trinásť metabolitov, pričom tri hlavné metabolity boli M16.5, M22 (glukuronid M34.5) a M24.9 pri 17, 13 a 11 % dávky, v uvedenom poradí. Tvorba hlavného metabolitu M16.5 v moči (priamy N-glukuronid) bola katalyzovaná UGT1A4, 2B7 a 2B10. Menej ako 1 % dávky sa vylúčilo močom ako M34.5 (dioxygenovaný osilodrostat), ale 13 % dávky sa identifikovalo ako M22 (glukuronid M34.5). Tvorba M34.5 nebola sprostredkovaná CYP.

Na metabolizme osilodrostatu sa podieľajú viaceré enzýmy CYP a UDP-glukuronozyltransferázy a podiel ani jedného enzýmu na celkovom klírense nepredstavuje viac ako 25 %. Hlavné enzýmy CYP, ktoré sa podieľajú na metabolizme osilodrostatu, sú CYP3A4, 2B6 a 2D6. Celkový podiel CYP je 26 %, celkový podiel UGT je 19 % a metabolizmus nesprostredkovaný CYP a UGT prispel k celkovému klírensu ~50 %. Okrem toho osilodrostat vykazoval vysokú vnútornú permeabilitu, nízky výtokový pomer a mierny vplyv inhibítorov na výtokový pomer *in vitro*. To naznačuje, že potenciál pre klinické liekové interakcie pri súbežne podávaných liekoch, ktoré inhibujú transportéry alebo len jeden enzým CYP alebo UGT, je nízky.

Údaje *in vitro* naznačujú, že metabolity neprispievajú k farmakologickému účinku osilodrostatu.

Eliminácia

Polčas eliminácie osilodrostatu je približne 4 hodiny.

V štúdií ADME sa väčšina (91 %) rádioaktívnej dávky osilodrostatu vylúčila močom a len malé množstvo (1,6 % dávky) sa vylúčilo stolicou. Nízky percentuálny podiel dávky vylúčený močom ako nezmenený osilodrostat (5,2 %) naznačuje, že metabolizmus je hlavnou dráhou klirensu u ľudí.

Linearita/nelinearita

Expozícia (AUC_{inf} a C_{max}) sa pri dávkach nad terapeutickým rozmedzím zvyšovala viac, ako bolo úmerné dávke.

Liekové interakcie (pozri tiež časť 4.5)

Údaje *in vitro* naznačujú, že osilodrostat ani jeho hlavný metabolit M34.5 v klinicky relevantných koncentráciách neinhibujú nasledujúce enzýmy a transportéry: CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, UGT2B7, P-gp, BCRP, BSEP, MRP2, OATP1B3 a MATE2-K. Keďže expozícia M34.5 po opakovanom dávkovaní ešte nebola stanovená, klinický význam výsledkov *in vitro* liekových interakcií pre M34.5 nie je známy.

Osobitné populácie

Porucha funkcie pečene

V štúdií fázy I s 33 osobami s rôznym stupňom funkcie pečene, ktoré užili jednorazovú dávku 30 mg osilodrostatu, AUC_{inf} bola 1,4-násobne väčšia v skupine stredne ťažkej poruchy funkcie pečene (B podľa Childa-Pugha) a 2,7-násobne väčšia v skupine ťažkej poruchy funkcie pečene (C podľa Childa-Pugha). C_{max} bola o 15 % nižšia v skupine stredne ťažkej poruchy a o 20 % nižšia v skupine ťažkej poruchy. Konečný polčas sa predlžil na 9,3 hodiny v skupine stredne ťažkej poruchy a na 19,5 hodiny v skupine ťažkej poruchy. Ľahká porucha funkcie pečene (A podľa Childa-Pugha) neovplyvnila expozíciu vo významnej miere. Rýchlosť absorpcie nebola ovplyvnená stupňom poruchy funkcie pečene.

Porucha funkcie obličiek

V štúdií fázy I s 15 osobami s rôznym stupňom funkcie obličiek, ktoré užili jednorazovú dávku 30 mg osilodrostatu, bola pozorovaná porovnateľná systémová expozícia u osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek, s konečným štádiom ochorenia obličiek a normálnou funkciou obličiek.

Rasa/etnická príslušnosť a telesná hmotnosť

Relatívna biologická dostupnosť bola vyššia o približne 20 % u ázijských pacientov v porovnaní s inými etnikami. Telesná hmotnosť sa pri tomto rozdiely nepreukázala ako významný faktor.

Vek a pohlavie

Vek a pohlavie nemali významný vplyv na expozíciu osilodrostatu u dospelých. Počet starších pacientov v klinických štúdiách bol obmedzený (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita pri opakovanom podávaní

V štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní vykonaných na myšiach, potkanoch a psoch boli primárnymi cieľovými orgánmi centrálny nervový systém, pečeň, samičie reprodukčné orgány a nadobličková žľaza. NOAEL pre účinky na pečeň, reprodukčné orgány a nadobličky v dlhodobých (26- a 39-týždňových) štúdiách bola najmenej štvornásobkom klinickej expozície u ľudí založenej na AUC. Zaznamenali sa nálezy na CNS (agresia, precitlivenosť na dotyk a zvýšená alebo znížená aktivita) u potkanov, myší a psov. NOAEL pre účinky na CNS na základe najcitlivejších druhov bola približne 2-násobkom voľnej C_{max} u ľudí.

Karcinogenita a mutagenita

Stanovenia genotoxicity vykonané *in vitro* na bakteriálnych systémoch a *in vitro* a *in vivo* na cicavčích systémoch s metabolickou aktiváciou alebo bez nej nenaznačujú závažné riziko pre ľudí. V štúdiách karcinogenity na potkanoch a myšiach sa pozorovala zvýšená incidencia hepatocelulárneho adenómu/karcinómu (pri nižších dávkach u samcov ako u samíc) a neoplastické zmeny folikulárneho adenómu/karcinómu štítnej žľazy (len u samcov potkana). Nálezy sú pravdepodobne špecifické pre hľodavce a nepovažujú sa za významné pre ľudí.

Fertilita a reprodukčná toxicita

Štúdie reprodukčnej toxicity na králikoch a potkanoch preukázali embryotoxicitu, fetotoxicitu (zvýšenú

resorpciu a zníženie životaschopnosti plodov, nižšiu hmotnosť plodov, vonkajšie malformácie a odchýlky vnútorných orgánov a kostry) a teratogenitu pri dávkach toxických pre matky. NOAEL bola 10-násobkom expozície u ľudí (AUC) v štúdiu pre- a postnatálneho vývinu a 8- až 73-násobkom expozície u ľudí (AUC) v štúdiu fertility a počiatočného embryonálneho vývinu u potkanov. Materská a fetálna NOAEL bola v štúdiu embryofetálneho vývoja na králikoch 0,6-násobkom expozície u ľudí (AUC).

Toxicita u mláďat

Nálezy v štúdiách toxicity na mláďatách potkana sa vo veľkej miere zhodovali s tými, ktoré sa pozorovali v štúdiách na dospelých potkanoch. Spomalené pohlavné dozrievanie sa zaznamenalo pri vysokých dávkach, bez účinkov na celkovú schopnosť alebo parametre reprodukcie po 6-týždňovom období zotavenia. Nevyskytli sa účinky na rast dlhých kostí alebo na charakteristiky správania.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza
Manitol
Sodná soľ kroskarmelózy
Stearan horečnatý
Koloidný oxid kremičitý bezvodý

Filmový obal tablety

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Mastenec

1 mg tableta

Žltý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)

5 mg tableta

Žltý oxid železitý (E172)

10 mg tableta

Žltý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)
Čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/Al blister s 10 tabletami.

Balenie obsahujúce 60 tabliet (6 blistrov po 10 tabliet).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Isturisa 1 mg filmom obalené tablety

EU/1/19/1407/001

Isturisa 5 mg filmom obalené tablety

EU/1/19/1407/002

Isturisa 10 mg filmom obalené tablety

EU/1/19/1407/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 09. január 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie: 07. október 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Millmount Healthcare Ltd
Block 7, City North
Business Campus, Stamullen,
Co. Meath, K32 YD60,
Ireland

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

Recordati Rare Diseases
Eco River Parc
30 rue des Peupliers
92000 Nanterre
France

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Isturisa 1 mg filmom obalené tablety
osilodrostat

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 mg osilodrostatu (ako fosfát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1407/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Isturisa 1 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Isturisa 1 mg tablety
osilodrostat

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Recordati Rare Diseases

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Isturisa 5 mg filmom obalené tablety
osilodrostat

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg osilodrostatu (ako fosfát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1407/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Isturisa 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Isturisa 5 mg tablety
osilodrostat

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Recordati Rare Diseases

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Isturisa 10 mg filmom obalené tablety
osilodrostat

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg osilodrostatu (ako fosfát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

60 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1407/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Isturisa 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Isturisa 10 mg tablety
osilodrostat

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Recordati Rare Diseases

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Isturisa 1 mg filmom obalené tablety
Isturisa 5 mg filmom obalené tablety
Isturisa 10 mg filmom obalené tablety
osilodrostat

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Isturisa a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Isturisu
3. Ako užívať Isturisu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Isturisu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Isturisa a na čo sa používa

Čo je Isturisa

Isturisa je liek, ktorý obsahuje liečivo osilodrostat.

Na čo sa používa Isturisa

Isturisa sa používa u dospelých na liečbu endogénneho Cushingovho syndrómu, čo je choroba, pri ktorej telo tvorí príliš veľa hormónu nazvaného kortizol. Príliš veľa kortizolu môže vyvolať rôzne príznaky, napríklad zvýšenie telesnej hmotnosti (najmä v oblasti pásu), mesačikovitú tvár, ľahký vznik podliatin, nepravidelnú menštruáciu, nadmerné ochlpenie tela a tváre, ako aj celkový pocit slabosti, únavy alebo nevoľnosti.

Ako účinkuje Isturisa

Isturisa blokuje hlavný enzým, ktorým sa tvorí kortizol v žľazách nadobličiek. Týmto účinkom sa znižuje nadmerná tvorba kortizolu a zmierňujú sa príznaky endogénneho Cushingovho syndrómu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Isturisu

Neužívajte Isturisu

- ak ste alergický na osilodrostat alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Isturisu, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak sa vás týka čokoľvek z uvedeného nižšie, povedzte o tom svojmu lekárovi skôr, ako užijete Isturisu:

- ak máte chorobu srdca alebo poruchu srdcového rytmu, napríklad nepravidelný tep srdca,

- vrátane poruchy označovanej ako syndróm predĺženého QT (predĺženie intervalu QT).
- ak máte chorobu pečene; lekár možno bude musieť zmeniť vašu dávku Isturisy.

Ihneď sa spojte so svojím lekárom, ak sa u vás počas liečby Isturisu vyskytnú dva alebo viaceré z uvedených príznakov. Môže to znamenať, že máte nedostatočnosť nadobličiek (nízku hladinu kortizolu):

- slabosť
- závraty
- únava
- strata chuti do jedenia
- nevoľnosť
- vracanie

Po vysadení Isturisy môžu tieto príznaky pretrvávajúť niekoľko mesiacov. Obráťte sa na svojho lekára, pretože môžete potrebovať ďalšie sledovanie a/alebo liečbu.

Vyšetrenia pred liečbou a počas liečby

Váš lekár vám vyšetří krv a/alebo moč pred začatím liečby a pravidelne počas liečby. Zistia sa tým možné odchýlky hladín horčíka, vápnika a draslíka a tiež sa pri tom stanovujú vaše hladiny kortizolu. Lekár môže v závislosti od výsledkov zmeniť vašu dávku.

Tento liek môže mať nechcený účinok (označovaný ako predĺženie QT) na funkciu srdca. Lekár preto skontroluje aj tento účinok prostredníctvom elektrokardiogramu (EKG) pred začatím liečby a počas liečby.

Ak je váš Cushingov syndróm spôsobený benígnym nádorom (nazývaným adenóm) v hypofýze, lekár môže zvážiť zastavenie liečby, ak vyšetrenie hypofýzy preukáže, že sa adenóm rozšíril do susedných oblastí.

Deti a dospievajúci

Tento liek sa neodporúča pre pacientov mladších ako 18 rokov. Dôvodom je nedostatok údajov u týchto pacientov.

Iné lieky a Isturisa

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Je zvlášť dôležité, aby ste spomenuli ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:

- lieky, ktoré môžu mať nechcený účinok (označovaný ako predĺženie QT) na funkciu srdca. Patria sem lieky používané na nepravidelný srdcový rytmus, ako je chinidín, sotalol a amiodarón; lieky používané na alergie (antihistaminiká); antidepresíva, ako je amitriptylín a lieky na liečbu duševných porúch (antipsychotiká); antibiotiká, vrátane nasledujúcich typov: makrolidy, fluórchinolóny alebo imidazol; a iné lieky na liečbu Cushingovej choroby (pasireotid, ketokonazol)
- teofylín (používa sa na liečbu dýchacích ťažkostí) alebo tizanidín (používa sa na liečbu bolesti svalov a svalových kŕčov)

Tehotenstvo a dojčenie

Tento liek sa nemá používať počas tehotenstva alebo v období dojčenia, pokiaľ vám to neodporučil lekár. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Antikoncepcia

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, majú používať účinnú metódu antikoncepcie počas liečby a najmenej jeden týždeň po poslednej dávke. Opýtajte sa svojho lekára na potrebu antikoncepcie predtým, ako začnete užívať Isturisu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Počas liečby Isturisu sa môžu vyskytnúť závraty a únava. Nevedzte vodiť a neobsluhujte stroje, ak

sa u vás objavia tieto príznaky.

Isturisa obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Isturisu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zvyčajná začiatková dávka je dve 1 mg tablety dvakrát denne (približne každých 12 hodín). Pacienti ázijského pôvodu a pacienti s ochorením pečene môžu potrebovať nižšiu začiatkovú dávku (jedna 1 mg tableta dvakrát denne).

Po začatí liečby môže lekár zmeniť vašu dávku. Bude to závisieť od vašej odpovede na liečbu. Najvyššia odporúčaná dávka je 30 mg dvakrát denne.

Tablety Isturisy sa užívajú ústami a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak užijete viac Isturisy, ako máte

Ak ste užili viac Isturisy, ako ste mali a cítite sa zle (napríklad ak sa cítite slabý, cítite závraty, cítite sa unavený alebo cítite nevoľnosť, alebo ak musíte vracať), alebo ak niekto iný omylom užije váš liek, ihneď sa spojte s lekárom alebo nemocnicou a požiadajte ich o radu. Môže byť potrebné lekárske ošetrovanie.

Ak zabudnete užiť Isturisu

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Namiesto toho počkajte, kým bude čas na vašu najbližšiu dávku, a tú užite v obvyklom čase.

Ak prestanete užívať Isturisu

Neprerušte užívanie Isturisy, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár. Ak ukončíte liečbu Isturisu, vaše príznaky sa môžu vrátiť.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné. Zvlášť pamätajte na nasledujúce:

- Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne choroba srdca alebo porucha srdcového rytmu, napríklad rýchly a nepravidelný tep srdca, aj keď ste v pokoji, búšenie srdca, strata vedomia alebo mdloby (môže to byť prejav ochorenia nazvaného predĺženie QT; vedľajší účinok, ktorý môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb).
- Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak máte dva alebo viaceré z týchto príznakov: slabosť, závraty, únava, strata chuti do jedenia, nevoľnosť, vracanie. Môže to naznačovať nedostatočnosť nadobličiek (nízke hladiny kortizolu); vedľajší účinok, ktorý môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb. K nedostatočnosti nadobličiek dochádza, keď Isturisa príliš zníži množstvo kortizolu. Je pravdepodobnejšie, že sa to vyskytne počas obdobia zvýšeného stresu. Lekár to vyrieši podaním lieku obsahujúceho hormóny alebo úpravou dávky Isturisy.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí):

- nízke hladiny kortizolu (nedostatočnosť nadobličiek)
- vracanie
- nevoľnosť
- hnačka

- bolesť brucha
- únava
- hromadenie tekutiny spôsobujúce opuch (edém), najmä okolo členkov
- abnormálne výsledky krvných testov (zvýšené hladiny testosterónu, zvýšené hladiny adrenokortikotropného hormónu, známeho tiež ako ACTH, nízke hladiny draslíka)
- znížená chuť do jedenia
- závraty
- rýchly tep srdca (tachykardia)
- myalgia (bolesť svalov)
- artralgia (bolesť kĺbov)
- bolesť hlavy
- vyrážky
- nízky tlak krvi (hypotenzia)
- nadmerné ochlpenie tváre alebo tela (hirsutizmus)
- akné

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí):

- celkový pocit nevoľnosti
- abnormálne výsledky testov funkcie pečene
- mdloby (synkopa)
- abnormálna elektrická aktivita srdca, ktorá ovplyvňuje jeho rytmus

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Isturisu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Isturisa obsahuje

- Liečivo je osilodrostat. Každá filmom obalená tableta obsahuje 1 mg osilodrostatu, 5 mg osilodrostatu alebo 10 mg osilodrostatu.
- Ďalšie zložky sú:
 - V jadre tablety: mikrokryštalická celulóza, manitol, sodná soľ kroskarmelózy (pozri časť 2 „Isturisa obsahuje sodík“), stearan horečnatý, koloidný oxid kremičitý bezvodý.
 - Vo filmovom obale: hypromelóza, oxid titaničitý (E171), oxidy železa (E172, pozri nižšie), makrogol a mastenec.
 - Isturisa 1 mg filmom obalené tablety obsahujú žltý oxid železitý a červený oxid železitý.
 - Isturisa 5 mg filmom obalené tablety obsahujú žltý oxid železitý.

- Isturisa 10 mg filmom obalené tablety obsahujú žltý oxid železitý, červený oxid železitý a čierny oxid železitý.

Ako vyzerá Isturisa a obsah balenia

Isturisa je dostupná v baleniach obsahujúcich 60 filmom obalených tabliet.

1 mg tablety sú bledožlté, okrúhle, bez deliacej ryhy a s označením „1“ na jednej strane. Priemer tablety je približne 6,1 mm.

5 mg tablety sú žlté, okrúhle, bez deliacej ryhy a s označením „5“ na jednej strane. Priemer tablety je približne 7,1 mm.

10 mg tablety sú bledooranžovohnedé, okrúhle, bez deliacej ryhy a s označením „10“ na jednej strane. Priemer tablety je približne 9,1 mm.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

Výrobca

Millmount Healthcare Ltd
Block 7, City North
Business Campus, Stamullen,
Co. Meath, K32 YD60,
Ireland

Recordati Rare Diseases
Tour Hekla
52 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

Recordati Rare Diseases
Eco River Parc
30 rue des Peupliers
92000 Nanterre
France

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36

България

Recordati Rare Diseases
Тел.: +33 (0)1 47 73 64 58
Франция

Lietuva

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Švedija

Luxembourg/Luxemburg

Recordati
Tél/Tel: +32 2 46101 36
Belgique/Belgien

Česká republika

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francie

Danmark

Recordati AB.
Tlf.: + 46 8 545 80 230
Sverige

Deutschland

Recordati Rare Diseases Germany GmbH
Tel: +49 731 140 554 0

Eesti

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Rootsi

Ελλάδα

Recordati Hellas
Τηλ: +30 210 6773822

España

Recordati Rare Diseases Spain S.L.U.
Tel: + 34 91 659 28 90

France

Recordati Rare Diseases
Tél: +33 (0)1 47 73 64 58

Hrvatska

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francuska

Ireland

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
France

Ísland

Recordati AB.
Sími: + 46 8 545 80 230
Svíþjóð

Italia

Recordati Rare Diseases Italy Srl
Tel: +39 02 487 87 173

Magyarország

Recordati Rare Diseases
Tel.: +33 (0)1 47 73 64 58
Franciaország

Malta

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 1 47 73 64 58
Franza

Nederland

Recordati
Tel: +32 2 46101 36
België

Norge

Recordati AB.
Tlf: + 46 8 545 80 230
Sverige

Österreich

Recordati Rare Diseases Germany GmbH
Tel: +49 731 140 554 0
Deutschland

Polska

Recordati Rare Diseases
Tel.: +33 (0)1 47 73 64 58
Francja

Portugal

Recordati Rare Diseases SARL
Tel: +351 21 432 95 00

România

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Franța

Slovenija

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francija

Slovenská republika

Recordati Rare Diseases
Tel: +33 (0)1 47 73 64 58
Francúzsko

Suomi/Finland

Recordati AB.
Puh/Tel: +46 8 545 80 230
Sverige

Κύπρος

Recordati Rare Diseases
Τηλ: +33 1 47 73 64 58
Γαλλία

Sverige

Recordati AB.
Tel: +46 8 545 80 230

Latvija

Recordati AB.
Tel: + 46 8 545 80 230
Zviedrija

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/>